

Генетическая предрасположенность к развитию неосложненных инфекций мочевыводящих путей и рефрактерного гиперактивного мочевого пузыря у женщин

Genetic susceptibility to uncomplicated urinary tract infections and refractory overactive bladder in women

I.A. Apolikhina, P.V. Glibochko, T.A. Teterina

The cystitis is a consequence of the prevalence of infectious agent virulence over the defence capabilities of the bladder mucosa. Uropathogenic strains of *E. coli* could form biofilms (microcolonies) on the surface of the bladder mucosa and within the epithelial layer. As it usually happens, development and intensity of infection is a complex fusion of the virulence of bacterial species and the state of the defence of the human body. *E. coli* species present with the virulence factors by means of which they can overcome defence potential of the bladder mucosa in women and spread upwards in the urinary tract. It was shown in some investigations that 27-44% women who had one episode of cystitis showed recurrence further. Nevertheless, in many women social, functional or anatomical factors predisposing to urinary tract infection cannot be identified. This situation rises a big question, whether if genetic susceptibility has any role in the development of infection. Among adult women 65.5% of mothers, 60.7% of their daughters and 48.6% of their sisters with recurrent urinary tract infection share common history of disease. It is also important to account for infectious origin of overactive bladder which is intensively investigated in the literature. Nowadays, there is a big amount of evidence showing genetic susceptibility to the different types of urinary tract infections and overactive bladder, especially underlining the role of genetic variability in toll-like receptors type 4 and IRF-3.

И.А. Аполихина^{1,2}, П.В. Глыбочко², Т.А. Тетерина¹

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

² ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Распространенность неосложненных инфекций мочевыводящих путей (НИМП) в России составляет около 1 000 случаев на 100 000 населения в год. Ежегодно регистрируется около 26 – 36 млн. случаев острого цистита [1]. Однако следует учесть, что истинная распространенность заболевания значительно выше, поскольку многие пациенты не обращаются к врачу и лечатся самостоятельно.

Развитие цистита - это результат преобладания вирулентности этиологического инфекционного фактора над защитными механизмами слизистой мочевого пузыря. Необходимым условием развития бактериального неосложненного и осложненного циститов является адгезия уропатогенных бактерий к клеткам уротелия с последующей инвазией их в слизистую оболочку мочевого пузыря. Развитие и персистенция инфекции в стенке мочевого пузыря зависят от интенсивности роста микробной колонии, объема остаточной мочи, скорости экфолиации уретральных клеток с адгезированными уропатогенами, скорости потока мочи и частоты мочеиспусканий. При произошедшей адгезии нормальный ток мочи или слизи не

смывает бактерии, в результате чего происходит колонизация микроорганизмов. Адгезированные микроорганизмы не создают колоний на питательных микробиологических средах (этим объясняются трудности их выявления и недооценка в диагностике рецидивов). Уропатогенные штаммы *E. coli* способны формировать биопленки (микроколонии) на слизистой оболочке мочевого пузыря и внутри эпителиальных клеток, а также на некротических, рубцово-измененных тканях, катетерах. Микроорганизмы, образующие биопленку, обладают устойчивостью к антимикробной терапии. Бактерии в составе биопленки могут выживать при использовании антибиотиков в концентрациях, в 100 – 150 раз превышающих бактерицидные концентрации для планктонных форм бактерий того же вида. Нарушение защитных механизмов в слизистой мочевого пузыря повышает возможность адгезии и размножения в нем кишечной микрофлоры, вероятность развития инфекционно-воспалительного процесса и его рецидивирования. Как в любом инфекционном процессе, взаимодействие факторов вирулентности возбудителя и целостность защитных механизмов макроорганизма во многом определяют

развитие и течение инфекции. Уропатогенные штаммы *E. coli* имеют факторы вирулентности, с помощью которых они способны преодолевать защитные механизмы слизистой мочевого пузыря у женщин, обладают потенциальной способностью к восходящему распространению по мочевым путям. Установлено, что бактерии могут передавать друг другу различные факторы вирулентности: устойчивость к антибиотикам, выработку фактора колонизации, выработку токсинов, мембранных белков и др.

В настоящее время появляется все больше данных о значении в развитии НИМП наследственной предрасположенности (отсутствие секреции некоторых групп антигенов крови, дефекты муцинового слоя, повышенное содержание рецепторов для бактериальной адгезии на мембранах эпителиальных клеток) и поведенческих особенностей пациентов (сексуальная активность, использование влагилищных диафрагм, вибраторов и спермицидов, отсутствие мочеиспускания после полового акта, редкое мочеиспускание, несоблюдение правил личной гигиены или неправильное их выполнение, недостаточный питьевой режим, ношение плотно облегающей одежды). Также имеет значение снижение антиадгезивных свойств и увеличение проницаемости уротелия вследствие повреждения гликозаминогликанового слоя слизистой мочевого пузыря.

В некоторых исследованиях было показано, что у женщин, перенесших эпизод НИМП, в 27 – 44% случаев развиваются рецидивы. Однако у многих женщин нет очевидных поведенческих, функциональных или анатомически обусловленных факторов риска НИМП, что вызвало большой интерес к изучению генетической предрасположенности [2]. Среди взрослых женщин в семьях 65,5% матерей, 60,7% дочерей и 48,6% сестер с рецидивирующими НИМП имеют схожий анамнез [3].

В 1989 г. Janeway С. предположил, что врожденные эффекторные механизмы запускаются посредством специфической детекции микробов с помощью кодируемых зародышевой линией, не клональных рецепторов, которые существенны для непо-

средственной детекции и контроля инфекции у млекопитающих. Эти молекулы были названы *pattern-recognition receptors (PRRs)*, с функцией, главным образом, распознавать микробные структуры, обозначаемые как *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*. Эти молекулы являются крайне необходимыми для репликации и/или выживания патогенов и являются уникальными для микроорганизмов. Таким образом, они отсутствуют в клетках хозяина и тем самым обеспечивают хозяина эффективным, не направленным на себя самого, средством выявлять внедряющиеся патогены. Примерами таких микробных продуктов могут быть липополисахариды (LPS), липопротеины и вирусные или бактериальные нуклеиновые кислоты. Передача сигналов посредством PRRs индуцирует каскад событий, включая продукцию провоспалительных хемокинов и цитокинов, активацию комплемента, рекрутирование фагоцитирующих клеток и мобилизацию профессиональных антиген-презентирующих клеток (АПК) [4].

В конце 1990 г. три ключевых открытия существенно повысили наше понимание и определение PRR-обеспечиваемого врожденного иммунитета. Во-первых, в 1996 г. Lemaitre В. и соавт. идентифицировали белок Toll у *Drosophila melanogaster*, прежде всего, благодаря его роли в формировании дорсо-вентрального паттерна эмбрионов, который, как было установлено, необходим для эффективного иммунного ответа у взрослых мух против грибка *Aspergillus fumigatus*. В следующем году Medzhitov и соавт. идентифицировали гомолог Toll рецептора у млекопитающих, который первоначально был назван *human Toll*, а в настоящее время известен как *Toll-like receptor 4 (TLR4)*. Активная форма этого рецептора активирует транскрипцию фактора *nuclear factor-kappa B (NF-κB)*, что ведет к экспрессии генов, кодирующих экспрессию интерлейкинов (IL-1, IL-6 и IL-8), и выработку ко-стимулирующих молекул. Наконец, идентификация точечной мутации в гене TLR4, которая способствует выраженной реакции мышей к внедрению грам-отрицательных бактерий, определенно связывает TLR с

реакциями врожденного иммунитета (рис. 1) [4].

В настоящее время проведено большое число исследований, доказывающих наследственную предрасположенность к различным видам НИМП. В частности, генетическая варибельность *toll-like receptors 4 (TLR4(896)AG)*, рецепторов интерлейкина – 8 (CXCR1) и аллеля TLR4(896)G может повышать риск развития НИМП у детей. Однако исследований предрасположенности к НИМП среди взрослого населения недостаточно [5, 6].

Симптоматика и тяжесть НИМП отражает ответ организма хозяина на инфекционный агент. У пациентов с острым пиелонефритом бактерии запускают локальный воспалительный ответ в мочевом тракте, выражающийся в повышении лейкоцитов в моче и уровня цитокинов. В добавок, системное вовлечение при остром пиелонефрите вызывает лихорадку и повышение белков острой фазы, таких, как С-реактивный белок и примерно у 30% взрослых пиелонефрит сопровождается бактериемией. Пациенты с бессимптомной бактериурией (ББУ), напротив, защищены от развития острого процесса благодаря слабому ответу организма хозяина на инфекцию. Также они могут быть защищены от реинфекции, если микроорганизм, носителем которого они являются, не вытеснится более патогенным. Изменения в иммунном ответе организма хозяина отмечены у пациентов с ББУ, приводящей к неопределенности в отношении степени напряженности врожденного иммунитета. Количество нейтрофилов у таких пациентов значительно варьирует, и диагностическая значимость пиурии обсуждается в этой группе пациентов. Для того, чтобы в клинической практике использовать параметры иммунного ответа организма хозяина в качестве базовой диагностики и тактики ведения, эти изменения необходимо изучить. Более свежей и обширной информации по изменению иммунного ответа при ББУ на данный момент недостаточно.

Врожденный иммунный ответ контролирует антибактериальную защиту слизистой мочевыделительного тракта и эффекторные молекулы, [4]

такие как цитокины слизистой, хемокины, антибактериальные пептиды, а также подчиненные воспалительные клетки. Распознавание уроэпителием *E. coli* запускает иммунный ответ посредством, в частности, TLR4 – опосредованного сигнального пути. Незначительная активация транскрипции интерферон регулирующего фактора 3 (IRF - 3) или NF - κ B стимулирует транскрипцию генов цитокинов, в связи с чем повышается экспрессия IL - 6 IL - 8 в мочевом тракте.

У пациентов с ББУ обнаружено уменьшение экспрессии TLR4. В эксперименте на мышах с дефицитом TLR4 было обнаружено, что ББУ протекает без острого тканевого воспаления. В то же время у мышей с низким содержанием IRF - 3, наоборот, развивается острый пиелонефрит с уросепсисом и повреждением ткани почки.

При обследовании пациентов с ББУ был выявлен полиморфизм промотерной области TLR4 и IRF-3, в связи с чем возникло предположение, что генетическая предрасположенность способствует снижению иммунного ответа в этой группе пациентов. Новые генетические скрининги у женщин выявили, что при полиморфизмах TLR4 происходит повышение экспрессии CXCR1, но влияние данного эффекта на клеточный иммунный ответ при ББУ и разнообразных бактерий не рассматривался.

В миниобзоре Ragnarsdottir B. и соавт. высказано предположение, что снижение уровня экспрессии TLR4 при ББУ носит защитный характер, в то же время свидетельствуя о повреждении на уровне сигнального пути TLR4 [7].

В дальнейшем понимание иммунного ответа хозяина на ББУ углубилось. Было показано, что он определяется видом микроорганизма и уровнем экспрессии его вирулентных факторов. Для изучения иммунного ответа организма хозяина Hernandez J.H. и соавт. изучили образцы мочи пациентов, получавших инстилляцию (прототип ББУ) *E. coli* 83972. В этом исследовании, вероятно, было исключено разнообразие бактериальных штаммов, сопровождающих естественную инфекцию. Иммунный ответ характеризовался широким

протеомным профилированием мочи и определялись генотипы TLR4 и IRF-3 хозяина. В данное исследование было включено 43 пациента обоего пола с хроническими рецидивирующими НИМП: 23 человека в основной группе, которым проводились инстилляции терапевтической дозы ослабленных штаммов *E. coli* 83972, и 23 человека в контрольной группе, которым проводились инстилляции физиологического раствора. Также были исследованы 23 образца мочи от здоровых добровольцев для контроля уровня нейтрофилов и цитокинов в моче. Внутрипузырные инстилляции проводились ежедневно в течение 3 дней. Период наблюдения составил 12 месяцев. В полученных от пациентов образцах мочи при протеомном анализе были обнаружены следующие цитокины и хемокины: IL - 8, IL - 6, IL - 1, IL - 1RA, IL - 2RA, IL - 1 α , IFN - α , GRO - α , RANTES, MCP - 1, Eotaxin - 1, IP - 10, а также полиморфизм генов промотерной области TLR4 и IRF - 3 (у 11 пациентов). Также выявлено, что в группе со стойкой ББУ значительно повышены уровни IL - 8 ($p < 0,0004$), GRO - α ($p < 0,0062$), IL - 1 α ($p = 0,002$) и IP-10 ($p < 0,02$) по сравнению со стерильными образцами мочи. Таким образом, обнаружена корреляция данных цитокинов, и особенно IL-8, с уровнем лейкоцитурии [1].

В ходе проделанной работы авторы пришли к выводу, что ББУ может рассматриваться как комменсализм. Однако, несмотря на то, что в большинстве эпидемиологических исследований показано, что ББУ не приносит вреда и может оставаться нелеченной, у таких пациентов часто развивается хроническая почечная инфекция. В более ранних работах было показано, что при остром цистите уровни IL - 6 и IL - 8 были выше, чем при ББУ. В настоящее время необходимы дальнейшие исследования о необходимости антибактериальной терапии ББУ. Также в данном исследовании было показано, что полиморфизм генов промотерной области IRF - 3 контролирует восприимчивость к ББУ путем влияния на эффективность экспрессии (в большинстве случаев, ее снижения) TLR4.

TLR4 играют важную роль в активации врожденного иммунитета при НИМП. Находящиеся на поверхности

клеток уротелия TLR4 стимулируют выработку IL-6 и IL-8 путем активации MyD88 – или cAMP – зависимых сигнальных путей, вследствие чего происходит ингибирование бактериальной инвазии и активация бактериальной экспульсии из клеток уротелия [8, 9, 10].

Иммунная система распознает инфекционный агент посредством TLR [11]. В большинстве исследований показано, что именно TLR4, находящиеся на поверхности клеток уротелия, являются рецепторами для липополисахаридов клеток грамотрицательных бактерий. Полиморфизм генов промотерной области TLR4 снижает активность TLR4, что связано с восприимчивостью к персистенции ББУ [12].

В настоящее время хорошо известно, что при внедрении чужеродных липополисахаридов первыми сигнализируют клетки, экспрессирующие CD14, MD2 и TLR4, однако парадоксально, что ответ уроэпителиальных клеток на растворимые липополисахариды при ББУ слабый, несмотря на то, что они экспрессируют TLR4 [13, 14, 15].

Слизистая оболочка мочевого пузыря часто колонизируется уропатогенными микроорганизмами, такими как *E. coli*, вирулентность которой обусловлена способностью связываться посредством P-фимбрий (или фимбрий I типа) с гликофинголипидами/гликопротеинами, находящимися на поверхности уроэпителиальных клеток слизистой. В исследованиях последних лет показано, что фимбрии играют двойную роль во взаимодействии с макроорганизмами *E.coli*: с одной стороны, они способствуют прикреплению и дальнейшей репликации бактерий, с другой стороны – образующиеся при адгезии с оболочкой уроэпителиальной клетки комплексы запускают иммунный ответ посредством TLR4 [7, 16].

ББУ, вызванная колонизацией слизистой оболочки *E. coli*, развивается у 1% популяции, причем уропатоген может персистировать на слизистой оболочке месяцы и даже годы, не вызывая острого деструктивного процесса [7, 17].

PAMP, обусловленные внедрением *E. coli*, являющейся причиной НИМП в 70 - 90% случаев, распознаются несколькими видами TLRов,

включая TLR 1, 2, 4, 5, 6 и 11 [18, 19, 20]. Известно, что в организме человека некоторые штаммы *E. coli* могут размножаться, не вызывая воспалительную реакцию, вследствие чего развивается ББУ [21]. Таким образом, низкий уровень экспрессии TLR4 на уроэпителиальных клетках ассоциирован с развитием пиелонефрита, рецидивирующего цистита и ББУ [5].

В некоторых исследованиях показано, что помимо уроэпителия, в распознавании липополисахаридов бактериальных клеток при ББУ активно участвуют также TLR4 клеток миелоидного происхождения, в частности, нейтрофилы. Ragnarsdottir B. и соавт. и Smithson A. и соавт. показали, что сниженные уровни экспрессии TLR4 и CXCR1 нейтрофилов коррелируют с развитием пиелонефрита, рецидивирующего цистита и ББУ у детей и женщин в пременопаузе [22, 23].

В популяционном исследовании случай – контроль Hawn T.R. и соавт. предполагали выявить зависимость предрасположенности к развитию цистита или пиелонефрита у женщин 18 – 49 лет от наличия полиморфизмов генов TLRов. В исследование были включены 431 женщина европеоидной расы с рецидивирующими циститами, 400 женщин с хроническим пиелонефритом и 430 здоровых женщин (группа контроля). У пациенток забирали периферическую кровь для генотипирования методом ПЦП с помощью MassARRAY™ technique следующих генов: TLR1, 2, 4, 5, 6, MYD88, TRAM, TIRAP и TRIF; исследовались полиморфизмы следующих SNPs:

- TLR1_G1805T (amino acid (AA) change S602I),
- TLR2_G2258A (AA R753Q),
- TLR4_A896G (AA D299G),
- TLR4_C1196T (AA T399I),
- TLR5_C1174T (AA R392STOP),
- TIRAP_C539T (AAS180L) и
- TIRAP_C558T (AA A186A).

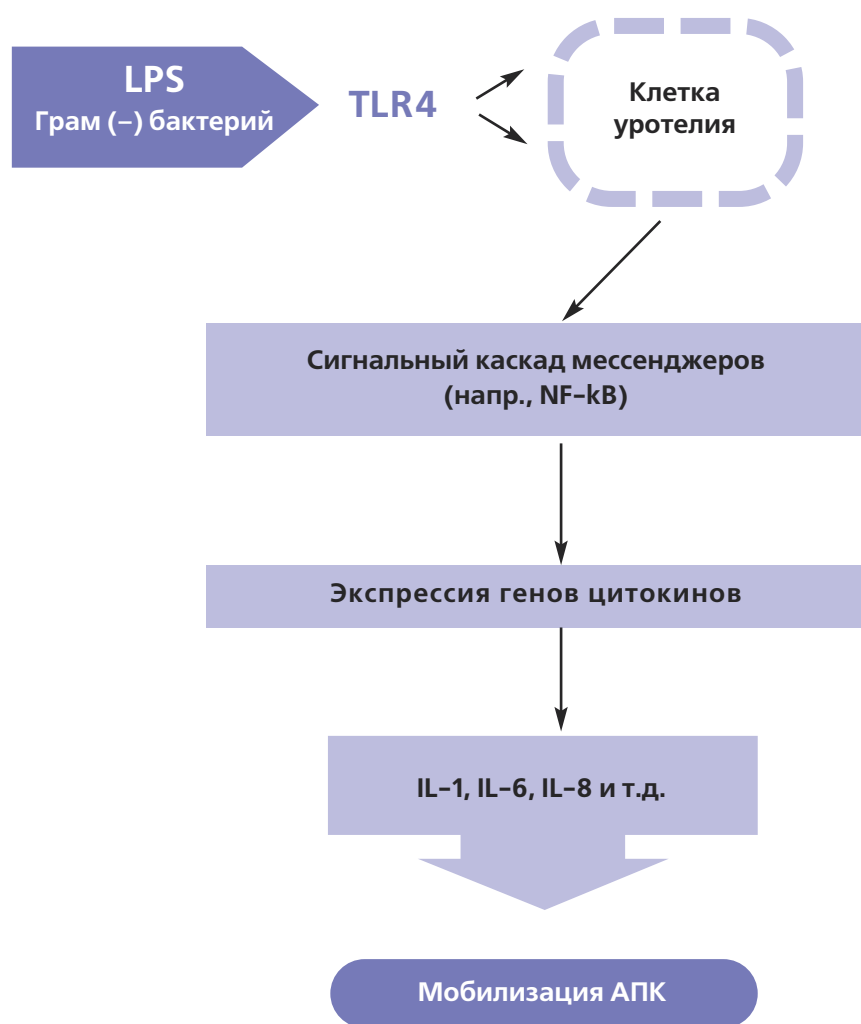
В ходе анализа полученных данных было выявлено, что аллель TLR1_G1805T ответственна за активацию защитных свойств организма при рецидивирующих НИМП и пиелонефрите (ОШ (95% ДИ) = 0,72 (0,53 – 0,97)); TLR4_A896G - только при рецидивирующих НИМП (ОШ (95% ДИ) = 0,54 (0,31 – 0,96); полиморфизм TLR5_C1174T ассоциирован с высокой

восприимчивостью к НИМП (ОШ (95% ДИ) = 1,69 (1,06 – 2,7)). То есть, если клетки эпителия мочевого пузыря и почек имеют точечную мутацию гена TLRов, первичное распознавание *E. coli* будет замедлено, и активация выработки сигнальных мессенджеров будет отложена. Кроме того, было обнаружено, что SNPs TLR5_C1174T и TLR4_A896G влияют не только на реализацию предрасположенности к развитию НИМП и пиелонефрита, но и на степень выраженности симптомов заболевания: аллель 1174T ассоциирована с увеличением числа рецидивов НИМП ($k = 0,29$, $p = 0,018$), аллель 896G – с уменьшением количества рецидивов

по сравнению с группой контроля ($k = -0,47$, $p = 0,033$) [2].

Помимо этого, в экспериментальных исследованиях на мышах было показано, что TLR4, TLR5 и TLR11 регулируют восприимчивость организма и возможность развития цистита и пиелонефрита. Однако роль TLRов в развитии НИМП у человека изучена мало и не совсем понятна [24, 25].

На основе проведенных на модели животных исследований предполагается, что TLR4 функционируют по двум основным механизмам: MyD88 или CD14 – зависимый (MyD88 – независимый) (рис.1) [26].



LPS – липополисахариды оболочек клеток Грам-отрицательных бактерий

TLR4 – *tol-like receptor 4*

NF – κB - *nuclear factor-kappa B*

АПК – антиген – презентующие клетки

Рисунок 1. Схема иммунного ответа при активации TLR4 (MyD88 – зависимого и независимого)

Целью исследования случай – контроль, проведенного Zhang D. и соавт., являлось изучение связи полиморфизмов или изменений экспрессии генов TLR4 и CXCR1 с предрасположенностью к заболеванию острым пиелонефритом, хроническими НИМП, острым циститом или уретритом у пациентов в Китае. В протокол было включено 129 пациентов с НИМП, из них 32 – с острым пиелонефритом, 38 – с хроническими НИМП и 59 – с острыми циститом или уретритом. Группа контроля включала 248 здоровых пациентов. Проводилось генотипирование TLR4 A(896)G CXCR1 G(2608)C с помощью RFLP - PCR, экспрессия данных генов исследовалась с помощью цитофлуориметрии (Beckman Coulter, USA). В ходе анализа были получены следующие данные: генотип TLR4(896)AG наиболее распространен среди пациентов с острыми циститами и уретритами (15,5%) по сравнению с группой контроля (8,5%) ($p = 0,02$), в то время как генотип CXCR1(2608)GC встречался чаще в группе контроля (20,2%) по сравнению с пациентами с НИМП (11,6%) ($p = 0,024$). Также было продемонстрировано, что частота повторяемости аллели TLR4(896)G выше в группе с хроническими НИМП (8%) и острыми циститами и уретритами (9%) по сравнению с группой контроля (4%) ($p = 0,028$), однако для аллели CXCR1(2608)C отмечена тенденция к снижению частоты встречаемости: 1% в группе с хроническими НИМП по сравнению с 11% в контрольной группе ($p = 0,003$). Экспрессия TLR4 моноцитов составила $4,1 \pm 2,2\%$ у пациентов с хроническими НИМП, 11,6% - у пациентов с острыми циститами и уретритами и 9% - в контрольной группе, CXCR1 – $96 \pm 1,75$ и значимо не отличалась между группами. Таким образом, в данном исследовании выявлена взаимосвязь между наличием полиморфизмов гена TLR4 с предрасположенностью к НИМП у взрослого населения. Было показано, что уровень экспрессии TLR4 статистически существенно ниже, чем у здоровых людей и в группе с острыми НИМП, исходя из чего авторами сделано предположение о снижении эффективности иммунного ответа при хронических НИМП [27].

В другом исследовании Samuelson P. и соавт. исследовали экспрессию TLR4 и CD14 в мочевом тракте 28 пациентов обоего пола, получивших хирургическое лечение на органах мочевыводящей системы, которые были разделены на 2 группы – со стерильной мочой и с ББУ. У пациентов в ходе оперативного вмешательства проводилась биопсия уретры, мочевого пузыря и почек, в которых затем исследовалось наличие бактериального агента. Уровень экспрессии цитокинов, TLR4 и CD14 исследовался на парафиновых срезах полученных биоптатов методом иммуногистохимического анализа. Кроме того, у 4 женщин была собрана утренняя моча, в которой исследовался уровень экспрессии TLR4 и CD14, экскретированный слущенными клетками уротелия, методом поэтапного культивирования клеток и цитофлуориметрии, а также уровни IL – 6 и IL – 8. В ходе работы исследователями были получены следующие результаты: CD14 не экспрессируется уротелием, что объясняет слабый иммунный ответ на растворимые липополисахариды и авирулентные штаммы E. coli. В 5 биоптатах контрольной группы (со стерильной мочой) обнаружена экспрессия TLR4 в тубулярном аппарате почек, а также при цитофлуориметрии подтверждена экспрессия TLR4 слущенными клетками уротелия. При исследовании экспрессии цитокинов в 5 биоптатах контрольной группы обнаружена экспрессия IL – 8 (в 50 – 100% клеток), в некоторых образцах – IL – 1 β , в 1 образце – IL – 6, не обнаружено экспрессии IL – 4 и IFN – γ . Данные наблюдения были получены и при анализе биоптатов, взятых от 10 пациентов с ББУ [28].

При исследовании *in vitro* свойств культуры клеток уроэпителия, полученных от женщин с НИМП, была обнаружена повышенная адгезия бактерий по сравнению с уроэпителиальными клетками здоровых женщин. Многие исследователи связывают данное явление с генетическими особенностями рецептивного состава мембраны клеток [29].

Рядом авторов при изучении биоптатов мочевого пузыря, взятых у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем (ГМП), были также выявлены признаки воспаления. Следовательно, у части больных с

симптомами ГМП воспалительные изменения детрузора при отсутствии инфекции мочевого тракта могут являться патогенетическим звеном развития данного заболевания. Проведение биопсии мочевого пузыря всем пациентам с ГМП нецелесообразно ввиду инвазивности процедуры и малой репрезентативности: полученные при биопсии образцы ткани, взятые с некоторых участков, не могут отразить состояние стенки мочевого пузыря в целом.

В последнее время накапливается все больше данных об инфекционном генезе рефрактерного ГМП, характеризующегося сохранением симптоматики после проведения пациенткой лечения более, чем двумя М – холиноблокаторами с тренировкой мочевого пузыря в течение более 1 года [30]. Впервые в исследовании Khasriya R.K. et al., а затем другими исследователями, было выявлено, что внутриклеточная бактериальная колонизация может быть причиной ГМП. Известно, что рутинными методами исследования мочи у таких пациенток бактериурия не обнаруживается [31, 33].

В проводимом ранее пилотном исследовании Rodhe N. и соавт. выявлено, что у 37% пациентов с рефрактерным ГМП обнаружена бактериурия ≥ 103 КОЕ/мл, по сравнению с 29% по результатам других авторов [34, 35]. Во многих пособиях и руководствах, например NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), рекомендуется проводить у пациентов с ГМП скрининг на НИМП и, в случае обнаружения, назначать антибактериальную терапию [36].

Достаточно трудно оценить роль генетического фактора в патогенезе ГМП, учитывая мультифакториальность данного симптомокомплекса. Для объективной оценки роли наследственности необходимо наблюдение родственных индивидов в условиях сходного окружения и образа жизни, что редко возможно. Тем не менее, некоторые эпидемиологические исследования свидетельствуют о зависимости между наличием семейного анамнеза по заболеваниям мочевых путей и вероятностью появления симптомов ГМП у потомков: по данным Moorthy P. и соавт. генетический фактор является

определяющим в патогенезе ГМП в 19% случаев.

Хорошо известно, что своевременная профилактика и ранняя диагностика различных заболеваний являются самыми актуальными проблемами. Как правило, пациент обращается к врачу на том этапе, когда течение болезни сопровождается яркими клиническими проявлениями и осложнениями. Исследования генома человека сделало реальным раннюю диагностику многих широко распространенных заболеваний. Генетическое тестирование не установ-

ливает диагноз, но дает возможность выявить наличие неблагоприятных наследственных тенденций, что позволяет на этой основе разработать комплекс профилактических мероприятий для конкретного пациента.

Таким образом, научные данные, подтверждающие генетическую предрасположенность к рецидивированию НИМП и, вероятно, к развитию ГМП, фрагментарны и разрозненны. Исследования среди взрослых женщин, подтверждающие данную гипотезу, проведены на малочисленных группах и без анализа семейного анамнеза.

В связи с этим необходимы когортные многоцентровые исследования по изучению генетической предрасположенности к заболеванию НИМП и ГМП, подтверждающие инфекционную этиологию данного заболевания, в том числе морфологические исследования с изучением уровня экспрессии TLR4 и IRF – 3 уроэпителиальными клетками, молекулярно – генетическое исследование генома (включая исследование полиморфизмов промотерной области TLR4 и IRF-3) для создания, в последующем, алгоритма профилактики данных заболеваний. ■

Ключевые слова: рецидивирующие неосложненные инфекции мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия, рефрактерный гиперактивный мочевого пузыря, toll – like receptors, IRF – 3.

Key words: recurrent uncomplicated urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, refractory overactive bladder, toll-like receptors, IRF-3.

ЛИТЕРАТУРА

- Hernandez JH, Sunden F, Connolly J, Svanborg C, Wullt B. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria// PLoS One. 2011. Vol. 6, N11. e28289.
- Hawn TR, Scoles D, Li SS, Wang H, Yang Y. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women// PLoS One. 2009. Vol. 4, N 6. e5990.
- Hopkins WJ, Uehling DT, Wargovski DS. Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women// Am J Med Genetics. 1999. Vol. 83. P. 422 – 424.
- West A P, Koblansky A A, Ghosh S. Recognition and Signaling by Toll-Like Receptors. Annu. Rev// Cell Dev Biol. 2006. Vol. 22. P. 409–437.
- Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MC-U., Godaly G, Jodal U. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis// PLoS ONE. 2007. Vol. 2. e825.
- Karoly E, Fekete A, Banki NF, Szeleni B, Vannay A, Szabó AJ, Tulassay T, Reusz Gy S. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children// Pediatr Res. 2007. Vol. 61. P. 371 – 374.
- Ragnarsdottir B, Fischer H, Godaly G, Gronberg – Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D. TLR – and CXCR1 – dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infectious// Eur J Clin Invest. 2008. Vol. 38. N 2. P. 12 – 20.
- Bishop BL, Duncan MJ, Song J, Li G, Zaas D, Abraham SN. Cyclic AMP – regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells// Nat Med. 2007. Vol. 13. P. 625 – 630.
- Song J, Bishop BL, Li G, Duncan MJ, Abraham SN. TLR4 initiated and cAMP mediated abrogation of bacterial invasion of the bladder// Cell Host Microbe. 2007. Vol. 1. P. 287 – 298.
- Song J, Bishop BL, Li G, Grady R, Stapleton A. TLR4 – mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells// Proc Nat Acad Sci USA. 2009. Vol. 106. P. 14966 – 14971.
- Reaves TA, Chin AC, Parkos CA. Neutrophil transepithelial migration: role of toll-like receptors in mucosal inflammation// Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005. Vol. 100, N 1. P. 191 – 198.
- Ragnarsdottir B, Jonsson K, Urbano A, Gronberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M, Gustafsson M, Lundstedt A-S, Leijonhufvud I, Karpman D, Wullt B, Truedsson L, Jodal U, Andersson B, Svanborg S. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection// PLoS One. 2010. Vol. 5. e10734.
- Hedges S, Svensson M, Svanborg C. Interleukin-6 response of epithelial cell lines to bacterial stimulation in vitro// Infect Immun. 1992. Vol. 60. P. 1295 – 1301.
- Dorhoi A, Kaufmann P. Fine – tuning of T cell responses during infection// Curr Opin Immunol. 2009. Vol. 21. P. 367 – 377.
- Song J, Abraham N. TLR – mediated immune responses in urinary tract// Curr Opin Immunol. 2008. Vol. 11. P. 66 – 73.
- Wullt B, Bergsten G, Connel H, Rollano P, Gebretsadik N, Hull R. P – fimbriae enhance the early establishment of Escherichia coli in the human urinary tract// Mol Microbiol. 2000. Vol. 38. P. 456 – 464.
- Lindberg U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. V The clinical course// Acta Paediatr Scand. 1975. Vol. 64. P. 718 – 724.
- Beutler B, Jiang Z, Georgel P, Crozat K, Croker B, Rutschmann S, Du X, Hoebe K. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large// Annu Rev Immunol. 2006. Vol. 24. P. 353 – 389.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity// Cell. 2006. Vol. 124. P. 783 – 801.
- Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response// Nature. 2007. N 449. P. 819 – 826.
- Fischer H, Yamamoto M, Hoebe K, Akira S, Beutler B, Svanborg C. Mechanism of pathogen specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection// Eur J Immunol. 2006. P. 267 – 277.
- Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria// J Infect Dis. 2007. Vol. 196. P. 475 – 484.
- Smithson A, Sarrias MR, Barcelo J, Suarez B, Horcajada JP, Soto SM, Soriano A, Vila J, Martinez JA, Vives J, Mensa J, Lozano F. Expression of interleukin – 8 receptors (CXCR1 and CXCR2) in premenopausal women with recurrent urinary tract infections// Clin Diagn Lab Immunol. 2005. Vol. 12. P. 1358 – 1363.
- Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, Lundstedt AC, Ragnarsdottir B, Svensson M, Wullt B. Uropathogenic E. coli as a model of host – parasite interaction// Curr Opin Microbiol. 2006. Vol. 9. P. 33 – 39.
- Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, Ghosh S. A toll – like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria// Science. 2004. Vol. 303. P. 1522 – 1526.
- Sirard JC, Bayardo M, Dudierlaurent A. Pathogen – specific TLR signaling in mucosa: mutual contribution of microbial TLR agonists and virulence factors// Eur J Immunol. 2006. Vol. 36, N 2. P. 260 – 263.
- Yin X, Hou T, Liu Y, Chen J, Yao Z, Ma C, Yang L, Wei L. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults// PLoS ONE. 2012. Vol. 5, N 12. e14223.
- Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa// Infect Immun. 2004. Vol. 72, N 6. P. 3179 – 3186.
- Hanno PM, Wein AJ, Malkowicz SB. Penn clinical manual of urology. 2007; 1st ed. Saunders Elsevier: 570 p.
- Alişkan HE, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ. Evaluation of the ChromID ESBL agar for the detection of ESBL – positive Enterobacteriaceae and vancomycin-resistant enterococcus isolates from urine cultures// Microbiol Bul. 2012. Vol. 46. P. 17 – 25.
- Khasriya RK, Ismail S, Wilson M, Malone – Lee J. Caught in flagrante – pathogens from OAB patients observed as they invade urothelial cell lines// Internat J Urogynecol. 2011. Vol. 22, N 1. P. 193 – 194.
- Sathiananthamoorthy S, Khasriya R, Kupelian AS, Gill K, Malone – Lee J. Improving the diagnosis of urinary tract infection – urothelial cell sediment concentrates cultured on chromogenic agar// Internat J Urogynecol. 2011. Vol. 22. P. 195 – 196.
- Khasriya RK, Ismail S, Wilson M, Malone – Lee J. A new aetiology for OAB: intracellular bacterial colonization of urothelial cells// Internat J Urogynecol. 2011. Vol. 22, N 1. P. 141 – 142.
- Walsh CA, Parkin K, Mukerjee C, Moore KR. Prevalence of low – count bacteriuria in female urinary incontinence versus continent female controls: a cross – sectional study// Internat J Urogynecol. 2011. Vol. 10, N 5. P. 1267 – 1272.
- Rodhe N, Englund L, Mølsted S, Samuelsson E. Bacteriuria is associated with urge urinary incontinence in older women// Scand J Prim Health Care. 2008. Vol. 26, N 1. P. 35 – 39.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary Incontinence: the management of urinary incontinence in women// NICE Guideline CD40. 2006.